This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problems Mailbox.

UNDESREPUBLIK DEUTS PRIORITY DOCUMENT

0 2 APR 1998 REC'D

Bescheinigung

The Mark the first the state of the company of the state of the state

ALM A BULLAND THE BELL OF BUT THE PARTY.

以在外面,撤入公司的股份

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in 13353 Berlin hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

AND THE RESERVE OF THE PROPERTY OF THE PROPERT

Verfahren und Verbindungen zur Detektion von Analyten mittels Remanenzmessung und deren Verwendung" about the control of the

am 1. März 1995 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Symbole G 01 N 33/53, G 01 N 33/58, C 12 Q 1/00 und G 01 R 33/00 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

这个的时间,这是一个就是我们的人的现象。在这个人的意思的一直

München, den 3. November 1995 Der Präsident des Deutschen Patentamts Im Auftrag

Aktenzeichen: 195 08 772.0

Verfahr n und V rbindung n zur D t kti n v n Analyt n mitt Is R man nzm ssung und d r n V rw ndung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur quantitativen Detektion von Analyten in Flüssig- und Festphasen mittels Remanenzmessung, dafür geeignete Verbindungen und deren Verwendung in der Analytik.

Es ist bereits bekannt, daß quantitative Immunoassays sowie andere Bindungs-assays (z.B. Rezeptorbindungsassays) es ermöglichen, eine sehr große Anzahl von Substanzen, die auch von biologischer Relevanz sein können, in Proben unterschiedlicher Zusammensetzung zu bestimmen. In der Regel wird hierbei jedoch nur ein Parameter pro Probe in einem Assay bestimmt. Eine aktuelle Übersicht der verschiedenen Verfahren gibt: T. Chard; An Introduction to Radio-immunoassay and Related Techniques: Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, 4. ed., Elsevier Science Publishers, Amsterdam (1990). Grundlage aller Bindungsassays ist die hohe Nachweisempfindlichkeit isotopenoder anders markierter Verbindungen mit der großen Spezifität von Ligand-Rezeptorreaktionen.

Die bekannten Verfahren haben jedoch folgende Nachteile:

- 1. Die Verfahren für die simultane Bestimmung verschiedener Analyten innerhalb derselben Probe basieren auf der unterschiedlichen radio-, fluoreszenzoder enzymologischen Markierung der Sonden. Hierbei wird nach anschließender Separation und Wäsche die nichtgebundene bzw. gebundene Aktivität der Sonde für die quantitative Bestimmung des Analyten gemessen. Die Menge der einsetzbaren unterschiedlichen Sondenlabel ist dabei stark begrenzt. So treten zum Beispiel im Falle von unterschiedlichen Radioisotopen als Sondenmarkierung sogenannte Überlappungsphänomene auf, die zu einem rapiden Verlust der quantitativen Genauigkeit der individuellen Signale führen. Die Kombination verschiedener Enzyme als Sondenlabel verursacht vergleichbare Probleme, wobei hier zusätzlich die Suche nach Reaktionsbedingungen, die die simultane Bestimmung der Enzymreaktionen in einem System erlauben, erschwert wird.
- Die Sensitivität der Verfahren ist zum Beispiel durch unspezifische Reaktionen der Matrix in der die Bestimmungen durchgeführt werden (Fluoreszenzeffekte der Matrix beim Fluoreszenzimmunoassay), begrenzt, oder

aber durch limitierte Markierungsmöglichkeit der Sonde (geringe spezifische Aktivität).

3. Die erfolgreiche Durchführung der Verfahren setzt eine Aufarbeitung des gewonnenen Probenmaterials (z. B. Herstellung von Serum bzw. Plasma aus Vollblut, Extraktion von Proben mit organischen Lösungsmitteln, Anreicherung des Analyten mittels chromatographischer Verfahren u.s.w.) voraus.

的人名英格兰人姓氏格特的变体

- 4. Für die erfolgreiche Durchführung der Verfahren sind Separations und Waschschritte, die der Beseitigung von gebundenen und ungebundenen Rezeptorbzw. Liganden dienen, unerläßlich.
- 5. Für die Durchführung von Radioimmunoassays ist der Einsatz teurer und in der Handhabung aufwendiger strahlender Nuklide erforderlich.

Alexandria está incomo por osolo en la elemente de la estada está de especial está de la estada en la elemente

and the comment of th

the sale of a gift of the control was the sale of the

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein neuartiges kostengünstiges Verfahren und Substanzen zu entwickeln, die dem oben genannten Stand der Technik überlegen sind.

Es wird nun ein Verfahren beschrieben, das die Nachteile der bekannten Verfahren überwindet.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur quantitativen Detektion von Analyten in Flüssig- und Festphasen, ist dadurch gekennzeichnet, daß strukturspezifische Substanzen zunächst

- i) mit freibeweglichen ferrimagnetischen oder ferromagnetischen kolloidalen Teilchen geeigneter magnetischer Koerzitivfeldstärke und geeignetem magnetischem Moment markiert werden und anschließend
 - ii) diese markierten strukturspezifischen Substanzen in einer zu vermessenden flüssigen oder immobiliserten Probe eingesetzt werden, die zu vermessende Probe mittels eines von außen angelegten Magnetfeldes geeigneter Stärke aufmagnetisiert wird und nach Abschalten des äußeren Feldes die Remanenz der Magnetisierung der kolloidalen Teilchen mittels geeigneter Magnetfeldsensoren vermessen wird, wobei die durch spezifische Bindung auftretende Remanenz und deren Ausmaß zur Analyse herangezogen wird.

Als Suspensionsmedien kommen alle Flüssigkeiten in Betracht in denen die kolloidalen Partikel frei beweglich sind. Besonders geeignet sind Wasser, wässrige Lösungen oberflächenaktiver Hilfsstoffe, wie z.B. Tenside oder oligomere oder polymere Kohlenhydrate und Proteine, sowie Mischungen aus Wasser mit Alkoholen wie z.B. Glycerol und Polyethylenglykol. Es ist im allgemeinen vorteilhaft, Suspensionsmedien einer Viskosität, die kleiner als 100 mPas ist, zu verwenden. Die Suspensionsmedien können zusätzlich den osmotischen Druck verändernde Hilfsstoffe wie z.B. Kochsalz enthalten. Desweitern können den pH-Wert bestimmende Puffersubstanzen, wie z.B. Phosphate, enthalten sein.

Die mit den ferromagnetischen oder ferrimagnetischen kolloidalen Partikeln markierten strukturspezifischen Substanzen können auch in getrockneter Form, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen die z.B. die Trocknung erleichtern oder die Stabilität des getrockneten Produkts erhöhen, vorliegen (z. B. als Lyophilisate).

Energy that the season of the second of the

rooming them will be able to be a retailed that it is pre-

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen zur Detektion mittels Bindungsremanenzmessung in der Fertilität, Histokompatibilität, Allergie, Infektiologie, Hygiene, Genetik, Virologie, Bakteriologie, Toxikologie, Pathologie, Umwelt und medizinischen Diagnostik.

etti estatella lallitetti tiele tiele eta el

Insbesondere wird mit den erfindungsgemäßen Verfahren durch die Verwendung von unterschiedlichen ferromagnetischen oder ferrimagnetischen kolloidalen Substanzen mit ausreichend diskreten Koerzitivfeldstärken eine direkte simultane Bestimmung von mehreren verschiedenen Analyten in Flüssigkeiten oder Festsubstanzen ermöglicht.

Aufgrund des auf physikalischen Mechanismen beruhenden Bindungsnachweises können unspezifische Meßsignale (Matrixphänomene) weitgehend ausgeschlossen werden. Die Spezifität des Verfahrens hängt somit nur noch von der "wahren" Spezifität der strukturspezifischen Substanz (Kreuzreaktivität von Antikörpern, unspezifische Bindung von Liganden) ab. Aufgrund der hohen Sensitivität des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die sonst üblichen Detektionsgrenzen von Bindungsassays mühelos unterschritten.

Als geeignete kolloidale Partikel können in geeigneten Suspensionsmedien alle ferromagnetischen und ferrimagnetischen Substanzen verwendet werden, deren intrinsische Néel-Relaxationszeit größer als die Messzeit ist und die somit quasistabil sind. Besonders geeignet sind alle ferromagnetischen und

ferrimagnetischen Substanzen, deren Relaxationszeit länger als 10-3 Sekunden ist. Insbesondere geeignet sind alle ferromagnetischen und ferrimagnetischen Substanzen, deren Relaxationszeit länger als 1 Sekunde ist. Für die Durchführung von Messungen ohne Separations- oder Waschschritte muß die Viskosität des verwendeten Suspensionsmediums mit der Néel-Relaxationszeit der ferromagnetischen und ferrimagnetischen Partikeln und der Messzeit abgestimmt werden, da das Suspensionsmedium wesentlich die Zeitkonstante der Brownschen Relaxation bestimmt. Andernfalls kann z.B. bei Verwendung von Partikeln mit kurzer Relaxationszeit (z.B. 0,01 Sekunden) in hochviskosen Suspensionsmedien (z.B. 80% Glycerol) und kurzer Messzeit (z.B. 0,0001 Sekunden nach Abschalten des äußeren Feldes) die Brownsche Relaxation (extrinsischer Superparamagnetismus) derart verlangsamt sein, daß nicht mehr zwischen gebundenen und ungebundenen strukturspezifischen Markern unterschieden werden kann.

Die ferromagnetischen und ferrimagnetischen Substanzen können mit einer Hülle aus oligomeren oder polymeren Kohlenhydraten, Proteinen, Peptiden, Nukleotiden und/ oder Lipiden stabilisiert sein.

Die Partikelgrößen der ferromagnetischen und ferrimagnetischen Substanzen liegen vorteilhafterweise zwischen 1 nm und 1000 nm. Insbesonders bevorzugt sind Partikelgrößen zwischen 2 nm und 500 nm.

Verfahrensgemäß erfolgt der Nachweis der Bindungsremanenz mit hierfür geeigneten Meßanordnungen, wobei die Aufmagnetisierung zunächst mittels eines geeigneten Magnetfeldes durchgeführt wird und anschließend die Messung der Remanenz der magnetisierten strukturspezifischen Substanz oder davon abhängiger Signale durch geeignete empfindliche Magnetfeldsensoren, wie zum Beispiel Superconducting Quantum Interference Device (SQUID), nach Abschalten des Feldes erfolgt. Während der Messung wird die Probe vorteilhafterweise bewegt. Insbesondere vorteilhaft ist eine Modulation des Signals durch Vibration oder Rotation der Probe. Damit wird eine Transformation des dc-Meßsignals in einen höheren Frequenzbereich realisiert. Zur Messung können in diesem Fall auch Induktionsspulen eingesetzt werden.

Vorteilhafterweise werden als Sensoren mehrere Induktionsspulen als Gradiometer verschaltet.

Die für die Beispiele verwendete Meßanordnung ist in Fig. 1 dargestellt.

Im Gegensatz zu bereits bekannten Methoden (JP-235774 und WO 91/15243) wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht die statische Magnetisierung, sondern in Abwesenheit eines äußeren magnetisierenden Feldes die Bindungsremanenz oder davon abhängige Signale gemessen. Erst dadurch werden Informationen über den Bindungszustand der Marker zugänglich.

to profit to the transfer of the company of the contract of

:.**7**

。 《北京医学》,對於《唐泽大家》。 2016年12月1日末日

A consideration of the consideration of the second principle. The period of the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the second principle in the second principle is a consideration of the seco

i deskum in deskul i in med i de mellem med i forborne å enner om deskullere politike selte med i mellem selte In med desmi i in more med av med demokaler det det av deleg av de demokaler delpositieter i 1980 blev i 1980 o

raine de la completa Califera de la completa della completa della

The transfer of the contract of

The the state of the second section is the second of the s

Burney of the Saker State of the Control

the comment of the second section is a section

the control of the second of t

The street of a contract terms of the contract of the contract

the figure of the mask of more as the stock of the employment and begin to be a single of a security of The first of the transfer and the stock made to be first took assumed to more in the security as The employment of the stock of the security of the security and the security of the security of the security of

in the first that is a first to promoting the single of

g material de la militario de la material de la mat

the feath rate for the foreign make own to be related the ferror of the collections and

endelighe do l'El marti la leur exterff est les colones agricolagiques esparables est à la colonia de ri-

Die nachfolgenden Beispiele erläutem die Erfindung ohne sie einzuschränken. Consideration of the constant of the constant of

Ausführungsb ispi [4] - gest Lottlok in in 10 ft. in 10 minuten, aug der jeden still eine

100 μg eines monoklonalen Antikörpers gegen Collagen III, im folgenden Anti-Collagen III genannt, werden in 500 µl 0,1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung gelöst. 1 ml dextrangecoatete Magnetitsuspension mit 1 Mol Fe/l und einer Teilchengröße von ca. 40 nm (hydrodynamischer Durchmesser) wird über eine Sephadex® Säule (Pharmacia PD 10) mit 0,1 M Natriumhydrogencarbonat umgepuffert. Zu der Suspension werden 0,5 ml 10 mmol Natriumperiodat-Lösung gegeben. Die Lösung wird 2 Stunden im Dunkeln stehengelassen. Anschließend wird über eine PD 10 mit 0,1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung eluiert. Zu der Suspension wird die Anti-Collagen III-Lösung gegeben. Die Mischung wird 3 Stunden bei 4°C im Dunkeln stehengelassen. Anschließend werden 5 mg NaBH4 als Festsubstanz zugegeben und kurz geschwenkt. Die Mischung wird 8 Stunden bei 4 °C im Dunkeln stehengelassen. Anschließend werden die magnetitmarkierten Anti-Collagen III (im folgenden Mag-Anti-Collagen III genannt) über eine PD 10 Säule mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS, pH 7,4) eluiert.

Eine Lösung von 5 µg Collagen III in 200 µl Puffer (phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS)) wird in einem Probengefäß aus Polystyrol inkubiert. Anschließend wird die Flüssigphase verworfen. Das Probengefäß wird dreimal mit phosphatgepufferte Kochsalzlösung, enthaltend 0,1 % Tween 20 (PBST), gespült. In der Probe werden 5 µl Mag-Anti-Collagen III in 200 µl PBST gegeben Es wird 100. Stunde bei Raumtemperatureinkubiert Anschließend wird die Probe in einer magnetisch abgeschirmten Kammer in einem Feld der Stärke 10 mT 4 cm unterhalb des Squid-Detektors magnetisiert (s. Fig. 1). Nach Abschalten des Magnetfeldes wird die Probe vermessen. Dazu wird die Probe während der Messung aus der Magnetisierungsspule entfernt. Bei der Probe wird eine Remanenz festgestellt.

- Maria to the specification of the received to the

Ausführungsbeispiel 2

Eine Lösung von 5 µg Collagen V in 200 µl PBS Puffer pH 7,4 wird in einem Probengefäß aus Polystyrol inkubiert. Anschließend wird die Flüssigphase verworfen. Das Probengefäß wird dreimal mit PBST Waschpuffer pH 7,4 gespült. Zu der Probe werden 5 µl Mag-Anti-Collagen III, hergestellt nach Beispiel 1, in 200 µl PBST gegeben. Es wird 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die Probe in einer magnetisch abgeschirmten Kammer in einem Feld der Stärke 10 mT 4 cm unterhalb des SQUID-Detektors magnetisiert (s. Fig. 1). Nach Abschalten des Magnetisierungsfeldes wird die Probe vermessen. Dazu wird die Probe während der Messung aus der Magnetisierungsspule entfernt. Bei der Collagen V enthaltenden Probe ist keine Remanenz feststellbar.

and parks 1995 p. The factor of a fire of the fire book the bar. The bar is a factor of the factor o

n ann a tha guille Gabhara an air an ann ann an Lucha tír iadh a tha air tíre, a coitean 🖼

医皮肤 医二十分 化二十二氯甲酚 医二甲酚二甲酚磺酚 经收益 医皮肤 医皮肤

And the state of t

Ausführungsbeispiel 3 mit der Gebeute der

Aus 10 ml einer 1,9 mg/ml Collagen III-Lösung in PBS (pH 7,4) werden jeweils 5 ml der folgenden Verdünnungen hergestellt:

1000 ng/ml, 100 ng/ml, 10 ng/ml

Von jeder Verdünnung werden je 3mal 1 ml in Polystyrolröhrchen (Fassungsvolumen 2,5 ml) pipettiert. Es wird 1 Stunde bei 37°C inhibiert. Danach wird der Inhalt der Röhrchen verworfen. Die Röhrchen werden 3mal mit je 1 ml PBST gewaschen.

In jedes Röhrchen werden 1 ml einer 1: 100-Verdünnung des Magnetit markierten Antikörpers, hergestellt gemäß Beispiel 1, gegeben. Die Röhrchen werden 1 Stunde bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach werden die Proben mit der in Fig. 1 skizzierten Meßanordnung magnetisiert (10 mT) und nach Abschalten des magnetisierenden Feldes werden die Proben vermessen. Dazu werden die Proben während der Messung aus der Magnetisierungsspule entfernt. Die Auswertung der gemessenen Signale ist ein Maß für die Bindungsremanenz und ergibt den in Fig. 2 wiedergegebenen Zusammenhang.

<mark>and the militar of the first of the street of the street of the field of the first of the street of</mark>

Transfer alternation of the

B schr ibung der Abbildung n

- Fig. 1 zeigt die Meßanordnung für die Messung der Bindungsremanenz.
- Fig. 2 zeigt die in Ausführungsbeispiel 3 festgestellten konzentrationsabhängigen Bindungsremanenzen.

 Darin bedeutet concentration = Konzentration

Control of the second of the s

and the second of the second o

Holitica terral file and investigation of the recognition of the property of

कार क्षिप्रकार कुक्ता का अवसे किस्सार कुले का कार्य है। अवसे किस किस का कार्य कर सम्बद्ध कर कार्य कर किस किस क

Control of the West Control of the C

to their terminal to the terminal deposits for the con-

rancia de la como recente da apromaza a son asej cantina de agrico a facilitar de la como de como de como de c

The property of the second second

for the work the product of the contract of the contract of

The state of the load of the first of the state of the st

the attracted to be a way to be a record of the attraction of

Pat ntansprüch

- 1. Verfahren zur quantitativen Detektion von Analyten in Flüssig- und Festphasen, dadurch gekennzeichnet, daß strukturspezifische Substanzen zunächst
 - i) mit freibeweglichen ferrimagnetischen oder ferromagnetischen kolloidalen Teilchen geeigneter magnetischer Koerzitivfeldstärke und geeignetem magnetischem Moments markiert werden und anschließend
 - ii) diese markierten strukturspezifischen Substanzen in einer zu vermessenden flüssigen oder immobiliserten Probe eingesetzt werden, die zu vermessende Probe mittels eines von außen angelegten Magnetfeldes geeigneter Stärke aufmagetisiert wird und nach Abschalten des äußeren Feldes die Remanenz der Magnetisierung der kolloidalen Teilchen mittels geigneter Magnetfeldsensoren vermessen wird, wobei die durch spezifische Bindung auftretende Remanenz und deren Ausmaß zur Analyse herangezogen wird.
- Verfahren zur quantitativen Detektion von Analyten gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die durch spezifische Bindung verursachte Remanenz von stabilen oder quasistabilen ferromagnetischen oder ferrimagnetischen Partikeln, die zum Zwecke der Verleihung einer Spezifität mit strukturspezifischen Substanzen kombiniert sind, bestimmt wird, während die Magnetisierung von gleichzeitig in der Probe vorhandenen weiteren ungebundenen stabilen oder quasistabilen ferromagnetischen oder ferrimagnetischen Partikeln, die ebenfalls zum Zwecke der Verleihung einer Spezifität mit strukturspezifischen Substanzen kombiniert sind, vor Beginn der Messung schon durch extrinsischen Superparamagnetismus abgeklungen ist.
- Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die strukturspezifischen Substanzen Antikörper, Antikörperfragmente, spezifisch an Rezeptoren bindende Agonisten oder deren Antagonisten, spezifische Peptide und Proteine, Rezeptoren, Enzyme, Enzymsubstrate, Nukleotide, Ribonukleinsäuren, Desoxyribonukleinsäuren, Kohlenhydrate oder Lipoproteine sind.

- 4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die an Rezeptoren bindenden Agonisten Zytokine, Lymphokine oder Endotheline sind.
- 5. Verfahren gemäß den Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die strukturspezifischen Substanzen eine Bindungskonstante im Bereich von 10⁵ 10¹⁵ (mol/l)⁻¹ haben.
- 6. Verfahren gemäß den Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die strukturspezifischen Substanzen eine Bindungskonstante im Bereich von 10⁷ 10¹⁵ (mol/l)⁻¹ haben.
- 7. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Probe während der Messung bewegt und damit das Probensignal aufgrund der Bindungsremanenz moduliert wird.
- 8. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Magnetfeldsensoren als Gradiometer geschaltete Induktionsspulen eingesetzt werden.
- 9. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Magnetfeldsensoren SQUIDs eingesetzt werden:

una i u ence a independica de la comprese de la la comprese de la comprese de la comprese de la comprese de la

mile Heisteller bedage over the more audio

10. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine direkte simultane Bestimmung von mehreren verschiedenen Analyten in Flüssigkeiten oder Festsubstanzen durchgeführt wird.

า และ เราะสาย เพลาะ เ เพลาะ เพ

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß für eine direkte simultane quantitative Bestimmung von Analyten unterschiedliche ferromagnetische oder ferrimagnetische Substanzen mit ausreichend diskreten Koerzitivfeldstärken verwendet werden.

- 12. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die intrinsische Néel-Relaxationszeit der verwendeten ferromagnetischen und ferrimagnetischen Substanzen größer als die Messzeit ist.
- 13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Relaxationszeit der verwendeten ferromagnetischen und ferrimagnetischen Substanzen länger als 10⁻³ Sekunden ist.
- 14. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Relaxationszeit der verwendeten ferromagnetischen und ferrimagnetischen Substanzen länger als 1 Sekunde ist.
- 15. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die ferromagnetischen und ferrimagnetischen Substanzen eine Partikelgröße im Bereich von 1 bis 1000 nm haben.
- 16. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die ferromagnetischen und ferrimagnetischen Substanzen eine Partikelgröße im Bereich von 2 bis 500 nm haben.
- 17. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die ferromagnetischen und ferrimagnetischen Substanzen mit einer Hülle aus oligomeren oder polymeren Kohlenhydraten, Proteinen, Peptiden, Nukleotiden und/ oder Lipiden stabilisiert sind.
- 18. Verbindungen zur Bindungsremanenzmessung, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus kolloidalen Suspensionen freibeweglicher ferrimagnetischer oder ferromagnetischer Teilchen und strukturspezifischen Substanzen bestehen.
- 19. Verbindungen zur Bindungsremanenzmessung gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die ferrimagnetischen und ferromagneti-

schen Teilchen eine Néel-Relaxationszeit aufweisen, die länger als 1 Milli- sekunde ist.

rening province to the complete of the observed rather than the executive province in the province of the seri The treatest resident the complete out to the test of the test and the series of the confidence of of the confiden

- 20. Verbindungen zur Bindungsremanenzmessung gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die ferrimagnetischen und ferromagnetischen Teilchen eine Néel-Relaxationszeit aufweisen, die längerer als 1 Sekunde ist.
- 21. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die strukturspezifischen Substanzen Antikörper, Antikörperfragmente, spezifisch an Rezeptoren bindende Agonisten oder deren Antagonisten, spezifische Peptide und Proteine, Rezeptoren, Enzyme, Enzymsubstrate, Nukleotide, Ribonukleinsäuren, Desoxyribonukleinsäuren, Kohlenhydrate, oder Lipoproteine sind.
- 22. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Kombinationen mehrerer ferromagnetischer oder ferrimagnetischer Teilchen mit unterschiedlichen Koerzitivfeldstärken bestehen.
- 23. Verwendung des Verfahrens gemäß den Ansprüchen 1 17 in der Fertilität, Histokompatibilität, Allergie, Infektiologie, Hygiene, Genetik, Virologie, Bakteriologie, Toxikologie, Pathologie, Umwelt und medizinischen Diagnostik.
- 24. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 18 bis 22 in der Fertilität, Histokompatibilität, Allergie, Infektiologie, Hygiene, Genetik, Virologie, Bakteriologie, Toxikologie, Pathologie, Umwelt und medizinischen Diagnostik.

Zusamm nfassung

た動物を入る物質のように立っ

Es wird ein Verfahren zur quantitativen Detektion von Analyten in Flüssig- und Festphasen mittels Bindungsremanenzmessung, dafür geeignete Verbindungen und deren Verwendung in der Analytik beschrieben.

our company of the property of the company of the c

un estrí esta temperatura de transcribir en la como en Constitución de en sentido en la como en la

enter anno esta en la companio de l La companio de la companio del companio de la companio de la companio del companio de la companio del la companio de la companio de la companio de la companio de la companio del la companio de la companio de la companio de la companio de la companio del la companio de la companio de la companio de la companio del la companio

underens de la primita de la proposición de la composición de la composición de la composición de la composición La proposición de la composición de la La composición de la

By the region of both the product and there are the contract and there is

Figure 6 (1980) is also as the control of the contr

Barren Land & Breek L

e Postario de elementaciones Participades (bene el cara medizinisoliter Diag-

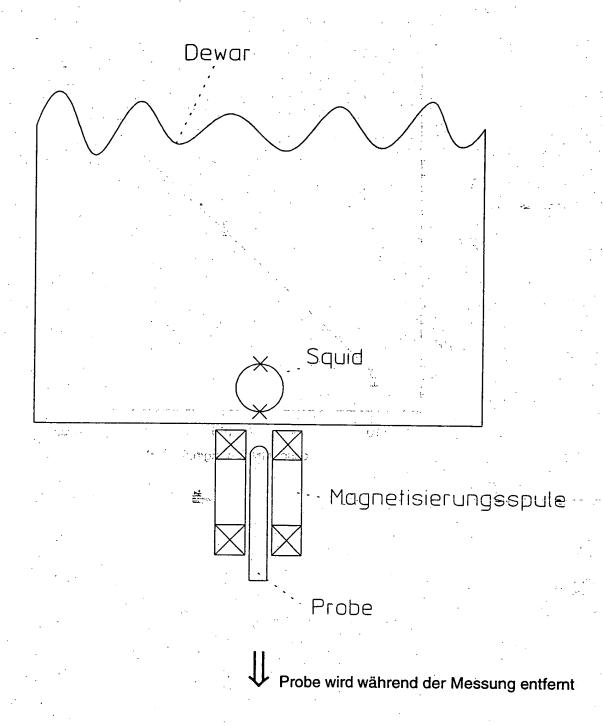


Fig. 1

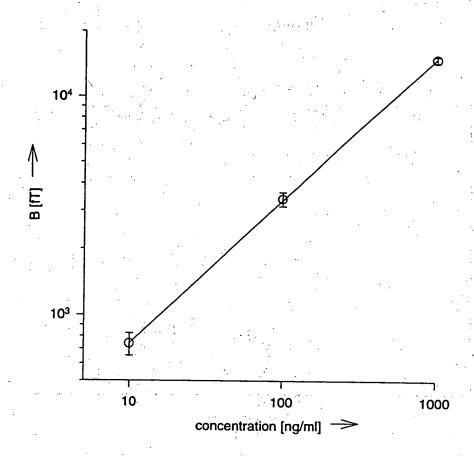


Fig. 2